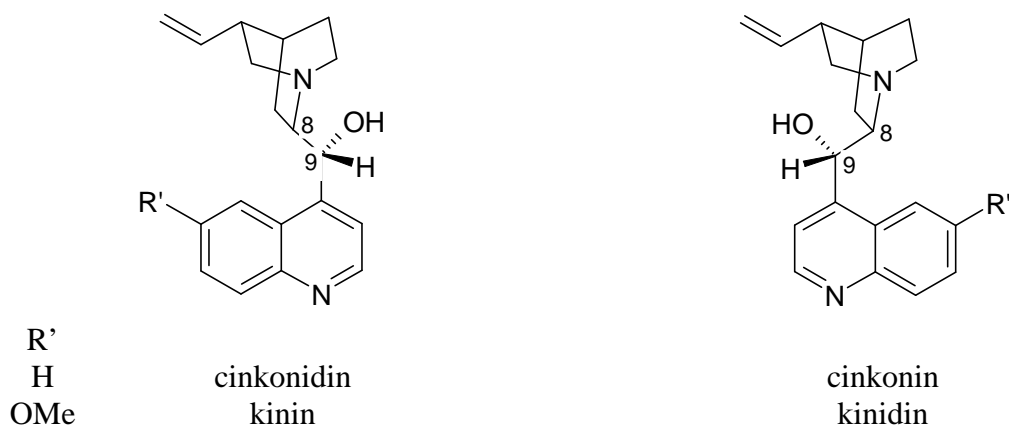


ZÁRÓJELENTÉS

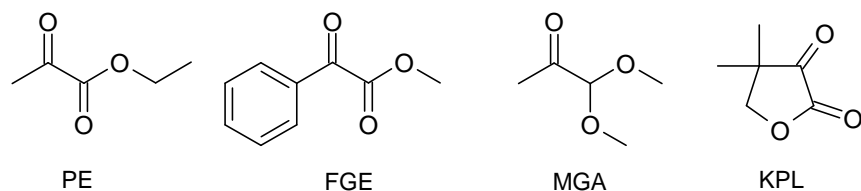
A kutatásaink célja az igen magas enantioszelektivitással lejárászódo reakciók, az aktivált (elektronszívó csoportokat tartalmazó) oxovegyületek heterogén katalitikus aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának minél mélyebb megismerése, a királis indukcióért felelős intermedierek szerkezetének meghatározása, igazolása, és a szubsztát-módosító-katalizátor közötti kölcsönhatások feltérképezése, majd ezen tapasztalatok alapján nagy enantioszelektivitású rendszerek kidolgozása.

A hároméves munka során a következő eredményeket értük el.

Munkánk során tanulmányoztuk a cinkonidin (CD) és cinkonin (CN) diasztereomer pár viselkedését a piroszölösav-etil-észter (PE) cinkona alkaloidokkal módosított Pt/Al₂O₃ katalizátorokon történő hidrogénezése során. A két vegyület szerkezete között csupán két aszimmetriacentrum konfigurációjában van eltérés (CD C8(*S*)-C9(*R*), CN C8(*R*)-C9(*S*)), mégis mindkét vizsgált oldószerben (ecetsav, toluol) CD alkalmazása esetén magasabb enantioszelektivitással járászódik le a reakció, mint CN jelenlétében. A tervezett kutatási módszerek közül az izotópnymjelzés és a tömegspektrometria alkalmazása valósult meg. (M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Balázsik, Gy. Szöllősi: *Catal. Lett.* 100 (2005) 161.

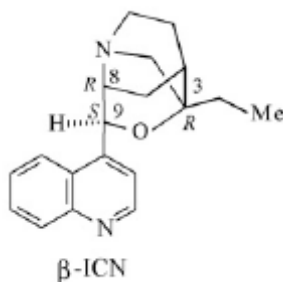


Négy aktivált keton (PE, a fenil-glioxilsav-metil-észter (FGE), metilglioxál-1,1-dimetil-acetál (MGA), dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion (ketopantolakton) (KPL)) enantioszelektív hidrogénezési reakcióját vizsgáltuk cinkona alkaloidok (cinkonidin, cinkonin, kinin, kinidin) és ezek C9-O-szubsztituált származékainak jelenlétében.



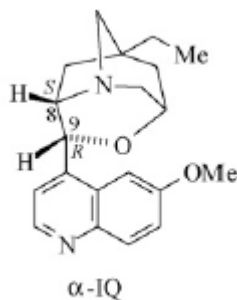
Megállapítottuk, hogy a szubsztituens térkitöltése jelentősen befolyásolja az enantioszelektivitást. A méret növekedésével csökkent az enantiomer felesleg, sőt bizonyos esetekben az ellentétes konfigurációjú etil-laktát képződött nagyobb mennyiségben. (Sz. Cserényi, K. Felföldi, K. Balázsik, Gy. Szöllősi, I. Bucsi, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A.* 247 (2006) 108.)

Korábbi vizsgálataink során inverziót, vagyis az ellentétes konfigurációjú termék képződését tapasztaltuk β -izocinkonin (BICN) jelenlétben a PE hidrogénezése során.



A szubsztrát-módosító-katalizátor közötti kölcsönhatás feltérképezése céljából vizsgálatokat folytattunk olyan körülmények között, ahol a királis módosító mellett a kiindulási anyag is merev szerkezetű. A reakciókban modellvegyületként KPL-t alkalmaztunk. A különböző kísérleti körülmények (oldószer, hőmérséklet, módosító koncentráció) között végrehajtott mérések és az ESI-MS, valamint IR vizsgálatok eredményeinek fényében javaslatot tettünk az inverzióért felelős átmeneti komplex szerkezetére. (M. Bartók, K. Balázsik, I. Bucsi, Gy. Szöllősi, *J. Catal.*, **239** (2006) 74.)

Tovább folytattuk a merev szerkezetű cinkona alkaloid származékok vizsgálatát a fentebb említett négy aktivált keton enantioszelektív hidrogénezési reakciójában, módosítóként az eddig még nem tanulmányozott α -izokinint (AIQ) alkalmazva.



Ellentétben a BICN-nál tapasztaltakkal AIQ jelenlétében egyik szubsztrát esetén sem történt inverzió, mindkét alkalmazott oldószer (toluol, ecetsav) esetén az (*R*)-enantiomer képződött feleslegben, és az elért enantioszelektivitás értékek elmaradtak a kinin jelenlétében kapottaktól. A kinin, az AIQ és a BICN eltérő viselkedésének magyarázatára, az adszorpciós és a geometriai tulajdonságok feltérképezésére kísérleti és számítási módszereket alkalmaztunk. A három módosító között különbség mutatkozott a kinuklidin-váz nitrogénjén lévő nemkötő elektronpár kinolin vázhoz viszonyított helyzete és irányultsága között, jelentősen befolyásolva az enantioszelekcióért felelős átmeneti komplex szerkezetét és adszorpciójának módját. (K. Balázsik, T. Martinek, I. Bucsi, Gy. Szöllősi, G. Fogassy, M. Bartók, Gy. Oláh: *A New Rigid Cinchona Modified (α -IQ) Platinum Catalyst for the Enantioselective Hydrogenation of Activated Ketones. Data to the Origin of Enantioselection. J. Mol. Catal. A.-Chem.* 272 (2007) 265.)

Az észterező csoport térkitöltésének hatását vizsgáltuk hét fenil-glioxilsav származék felhasználásával cinkonidin és β -izocinkonin jelenlétben. Tapasztalataink a következők voltak. Pt-cinkonidin katalizátorrendszerrel az észterező csoport méretének növelése nem okozta az enantioszelektivitás csökkenését, vagyis az enantioszelekcióért felelős átmeneti komplex kialakulását. β -izocinkonin jelenlétében a vizsgált fenil-glioxilsav-észtereknél szintén inverziót tapasztaltunk. Az elért enantioszelektivitás értékeket nagy mértékben

befolyásolta az észtercsoport térkitöltése. (K. Szőri, K. Balázsik, K. Felföldi, M. Bartók, J. Catal. 241 (2006) 149.)

Enyhe kísérleti körülmények között (1 bar H_2 nyomás és szobahőmérséklet) vizsgáltuk PE, KPL, FGE, MGA enantioszelektív hidrogénezését alap cinkonákkal (CD, CN, QN, QD) és C9-OMe származékaikkal módosított Pt-alumina katalizátoron két oldószerben (AcOH, toluol). A vizsgálatok célja, hogy összefüggést találjunk a szubsztrátumok szerkezete, az alapvázon lévő szubsztituensek (két OMe csoport, etil csoport) és az ee között, amely újabb adatokat szolgáltathat az aktivált ketonok királis hidrogénezésének sztereokémiájához. A kutatási eredményeinket két publikációban foglaltuk össze. PE és KPL esetében megállapíthattuk, hogy ecetsavban ugyan kisebb a reakciósebesség, mint toluolban, de magasabb enantioszelektivitás értékek érhetők el. Feltűnően kis enantioszelektivitással ment végbe a hidrogénezés főként MeOCN és MeOQD királis módosítók jelenlétében toluolban (PE-nél 35-46%, KPL-nál 2-4%). A módosítók hidrogéneződésének, valamint a módosítók oldékonyságának és a módosító-elegyekkel történő vizsgálatok alapján arra a következtetésre lehetett jutni, hogy a kis ee sztereokémiai okokra vezethető vissza. Vizsgálataink szerint a MeO-cinkonák a hidrogénezés körülményei közötti stabilitásukban mutatnak különbségeket, és adszorpciós erősségükben is vannak jellegzetességek. Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a kis ee oka az, hogy az enantioszelektivitásért felelős 1:1 komplexek adszorpciója során a vizsgált módosítók kinolin váza eltérő szöget zár be a platina felületével, ezzel befolyásolva az adszorpció erősségét. Eredményeink alapján tovább pontosítottuk a reakció lejátszódására, a kialakuló 1:1 átmeneti komplex szerkezetére vonatkozó javaslatunkat. (K. Balázsik, I. Bucsi, Sz. Cserényi, Gy. Szöllősi, M. Bartók: *Methylethers of cinchona alkaloids in Pt-catalyzed hydrogenation of ethyl pyruvate and ketopantolactone: effect of stereochemical factors on the enantioselectivity*, J. Mol. Catal. A.-Chem., közlésre elfogadva)

Az MBF és PA kísérleti adatainak összefoglalása és a kézirat elkészítése folyamatban van. Megállapítottuk, hogy az EP és a KPL hidrogénezése jelentősen gyorsabb a FGE és a PA hidrogénezésénél. AcOH-ban általában nagyobbak az ee-k (EP és MGA hidrogénezésében 90% feletti ee-k érhetők el). A módosítók szerkezetének enantioszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozásakor azt tapasztaltuk, hogy az alapvázon lévő szubsztituensek (két OMe csoport, etil csoport) számának növekedése az ee csökkenését eredményezi (kivételek előfordulnak). Kísérleti eredményeink összefoglalásaként feltételezzük, hogy az enantioszelekcióért felelős komplex képződéséhez a cinkona alkaloid és szubsztrát között 2 pontos kapcsolat szükséges, miközben a cinkona alkaloid a kinolin vázán keresztül, a szubsztrát pedig a hidrogénezendő oxo csoporton keresztül kötődik a katalizátorok aktív helyeihez. Minél kedvezőbb geometriai illeszkedést biztosítanak a kölcsönhatások az átmeneti komplex képződéséhez, annál nagyobb lesz az enantiomer felesleg. A KPL merev szerkezete következtében a kedvező illeszkedés gátolt, ezért a MeOCN és a MeOQD alkalmazásakor a királis hidrogéneződés AcOH-ban kis enantioszelektivitással, T-ban pedig alig megy végbe. (Kézirat közlésre benyújtva.)

A beszámolási időszak elején végrehajtott szubsztrát-módosító-katalizátor közötti kölcsönhatás feltérképezésére irányuló kísérletek során számos új probléma merült fel. Ezek megoldásáig a prokirális C=O csoport hidrogénezése mellett megkezdtük a prokirális C=C kötést tartalmazó rendszerek vizsgálatát cinkona alkaloidokkal módosított Pd/ Al_2O_3 katalizátoron. Különbözőképpen szubsztituált kumarinszármazékok mellett vizsgáltuk a 2,6,6-trimetil-2-ciklohexén-1,4-dion, a 2,6,6-trimetil-1,3-dioxin-4-on, a 3-dimetilamino-5,5-dimetil-2-ciklohexén-1-on, a dehidroecetsav, a metil-izodehidroacetát-4,6-dimetil-2-oxo-2H-pirán-5-karbonsavmetilészter, 1,4-dihidro-2-metilbenzoesav királis hidrogénezési reakcióját. Sajnos egyik vegyület esetén sem értünk el megfelelően magas enantioszelektivitásokat. Az okok vizsgálata folyamatban van.

Tovább vizsgáltuk a C=C kettőskötés cinkona alkaloidokkal módosított Pd-katalizátorokon történő hidrogénezését. A katalizátorrendszer hatékonynak bizonyult az itakonsav aszimmetrikus hidrogénezésekor. Elvégeztük a különböző kísérleti paraméterek (nyomás, hőmérséklet, kiindulási anyag és a módosító mennyisége, adagolási sorrend, oldószer, aminoalkohol szerkezete, stb.) enantioszelektivitásra gyakorolt hatásának vizsgálatát. Az eredmények bemutatásra kerültek nemzetközi konferencián, valamint az eredmények összefoglalását tartalmazó kézirat is elfogadásra került (Gy. Szöllősi, K. Balázsik, M. Bartók: *Applied Catal. A.: General* 319 (2007) 193.)